

# کار آزمایی بالینی Clinical Trial

Dr. Zinat Jourabchi  
Associated Professor  
Counseling Midwifery Department  
Qazvin Medical University

# مطالعات تجربی در برابر مطالعات مشاهده ای

- Experimental
  - Clinical Trials
  - Community Trials
  - Field Trials
- Observational
  - Cohort Studies
  - Case-Control Studies
  - Cross-sectional Studies
  - Ecologic Studies

# طبقه بندی انواع کار آزمایی

- کار آزمایی بالینی (clinical trial):  
بر روی بیماران انجام میشود.
- کار آزمایی میدانی ( field trial ) یا کار آزمایی پیشگیری:  
به منظور جلوگیری از ایجاد یا گسترش یک بیماری یا پیامد سلامتی انجام میشود. (بر افراد سالم انجام می شود)
- کار آزمایی جامعه (community trial):  
بر روی دو یا چند جامعه انجام می شود و واحد درمانی آن به جای فرد، "جامعه" است.

- **کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده**

- کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده ( : Randomized Clinical Trial مطالعه ای که در آن شرکت کنندگان به طور تصادفی در گروه های مجزایی قرار می گیرند تا محققان درمان های مختلف را با هم مقایسه نمایند. محققان و شرکت کنندگان به دلخواه نمی توانند گروه ها را انتخاب کنند. به طور تصادفی قرار دادن شرکت کنندگان در گروه های مختلف به این معنی می باشد که گروه ها شبیه هم خواهند بود و اینکه درمان هایی را که در مورد شرکت کنندگان صورت می گیرد می توان به طور بی طرفانه مقایسه نمود. در هنگام انجام آزمایش بالینی، مشخص نیست کدام درمان از همه بهتر می باشد.

- **کار آزمایی بالینی تصادفی سازی نشده**

- کار آزمایی بالینی تصادفی سازی نشده ( : Nonrandomized Clinical Trial آزمایشی بالینی که در آن شرکت کنندگان به طور تصادفی در گروه های مختلف درمان قرار نمی گیرند. ممکن است خود شرکت کنندگان تصمیم بگیرند در کدام گروه شرکت کنند یا امکان دارد محقق آنها را در گروه های مختلف قرار دهد.

- **کار آزمایی بالینی شاهددار**

- آزمایش بالینی شاهددار ( : Controlled Clinical Trial آزمایشی بالینی که شامل گروه مقایسه (شاهد) است. افراد این گروه از درمانی دیگر برخوردار می شوند، یا آنها را درمان نمی کنند و به آنها دارو نما (پلاسبو) داده می شود.

# تعریف کار آزمایی بالینی

کار آزمایی بالینی مطالعه ای است **آینده نگر** که برای مقایسه اثرات و ارزش یک **مداخله** (یا مداخله ها) در برابر **شاهد** در نمونه های انسانی انجام می شود.

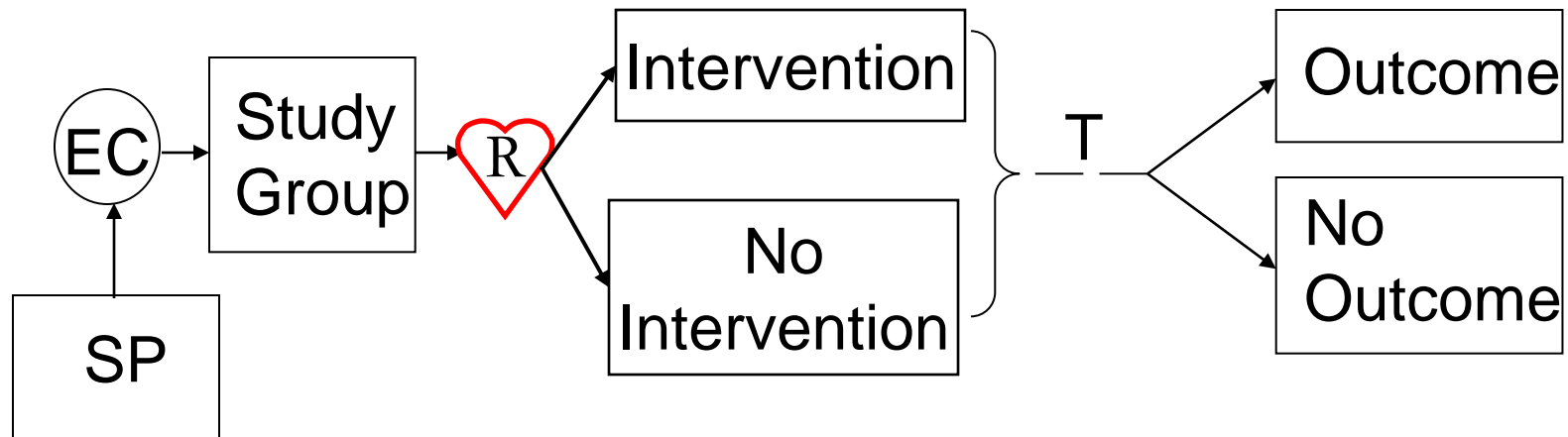
# سابقہ تاریخی

- ◆ **1747 – Lind and Treatment of Scurvy**
- ◆ 1865 – Sutton-first use of placebo? When 20 patients received only mint water for rheumatic fever
- ◆ 1898 – Fibiger-alternate assignment of patients to treated and untreated control in a trial of serum for diphtheria
- ◆ **1926 – Fisher introduced concept of randomization**
- ◆ 1931 – Amekerson-first randomized (coin flip) clinical trial: gold for tuberculosis
- ◆ 1950 – Medical Research Council-first use of a placebo control in a double-blind manner (in antihistamine Rx for the common cold)
- ◆ **1954 – Field trial of salk poliomyelitis vaccine-** first large field trial (1,800,000 children) including a randomized double-blind placebo controlled component

# هدف کار آزمایی بالینی

- ارزیابی کارایی (efficacy) و اثربخشی (effectiveness) یک مداخله یا داروی جدید
- کمک به روشن شدن نقش داروها یا مداخله های جدید در عملکرد بالینی

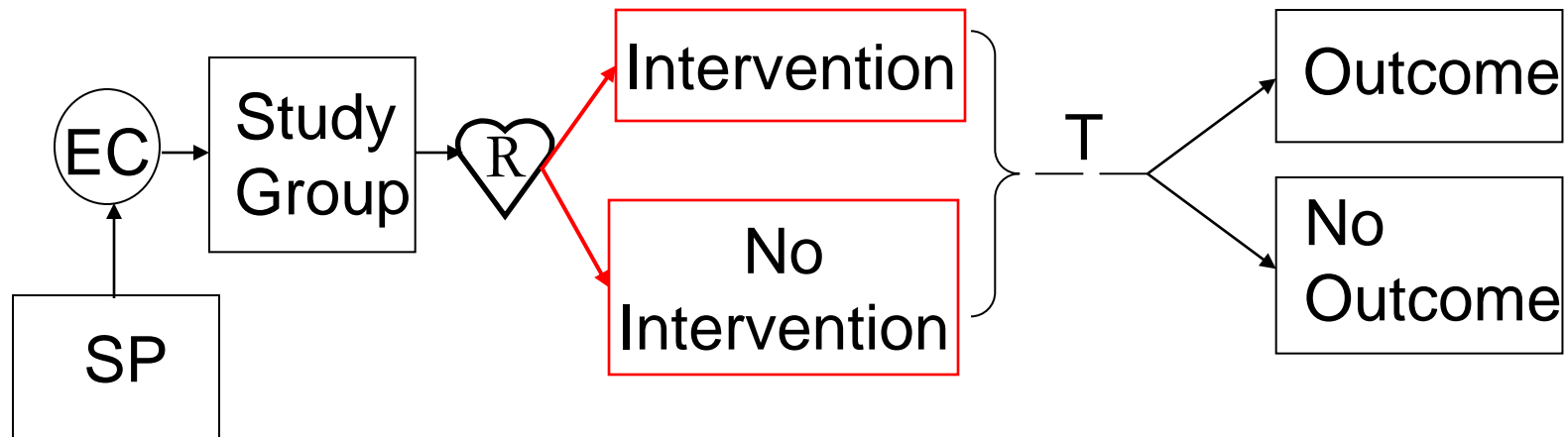
# طرح کلی کار آزمایی بالینی



SP = Study Population  
EC = Eligibility Criteria  
R = Randomize intervention  
T = Elapsed time



# طرح کلی کار آزمایی بالینی



SP = Study Population  
IE = Eligibility Criteria  
R = Randomize intervention  
T = Elapsed time

# اجزاء کلیدی یک کار آزمایی بالینی

- انتخاب واحدهای مورد مطالعه
- تخصیص مداخله (allocation)
- ماسکه کردن (blinding)
- پیگیری و جمع آوری داده ها
- تجزیه و تحلیل آماری
- ملاحظات اخلاقی

# انتخاب افراد مورد مطالعه

- تعیین جامعه در معرض خطر، یا جامعه هدف (target population)

— جامعه ای که انتظار می رود مداخله مورد نظر برای آنها منافی در پی داشته باشد.

• مثال: زنان باردار مبتلا به پرفشاری خون خفیف

- تعیین جامعه مورد مطالعه (study population)

— جامعه ای که نمونه های مطالعه از بین آنها انتخاب می شوند.

— مثال: مادران باردار مبتلا به پرفشاری خون خفیف مراجعه کننده به درمانگاه های شهری قزوین

- تعیین معیارهای انتخاب افراد (eligibility criteria)

— معیارهای ورود (inclusion criteria)

— معیارهای خروج (exclusion criteria)

# انتخاب افراد مورد مطالعه:

## ❖ معیارهای ورود

– مثال: بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های شهری که:

۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون خفیف (براساس تعریف WHO) باشد.

۲- سن فرد ۲۵ تا ۴۹ سال باشد.

۳- بیمار ساکن قزوین باشد.

## ❖ معیارهای خروج

– مثال: بیماران فوق در صورت داشتن هر یک از خصوصیات زیر از مطالعه خارج می شوند:

۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون ثانویه باشد.

۲- بیمار سیگاری یا دیابتی یا چاق ( $BMI \geq 30$ ) باشد.

۳- بیمار دچار بیماری ایسکمیک قلب، نارسایی کلیه یا هر نوع بیماری باشد که در اثر عدم کنترل پرفشاری خون تشدید شود.

# تخصیص مداخله

- مطالعات بدون کنترل – کارآزمایی بالینی نیستند

- گروه های مقایسه

- شاهد های تاریخی

- مقایسه تجربه جدید با سوابق قبلی

- معایب

- روش های متفاوت جمع آوری داده ها ایجاد تورش می کند

- تفاوت اثرات در زمان های مختلف ممکن است مربوط به مداخله نباشد

- شاهد های هم زمان غیر تصادفی

- یک گروه انتخاب می شوند تا به طور هم زمان با گروه مداخله مقایسه شوند

- ولی آنها شانس دریافت مداخله یا درمان مورد نظر را ندارند

- معایب

- ممکن است دو گروه مورد مقایسه اساساً با هم متفاوت باشند

- ممکن است از این روش غیر تصادفی تخصیص مداخله سوء استفاده شود

❖ تخصیص تصادفی – شاهد های واقعی

# Randomization تخصیص تصادفی

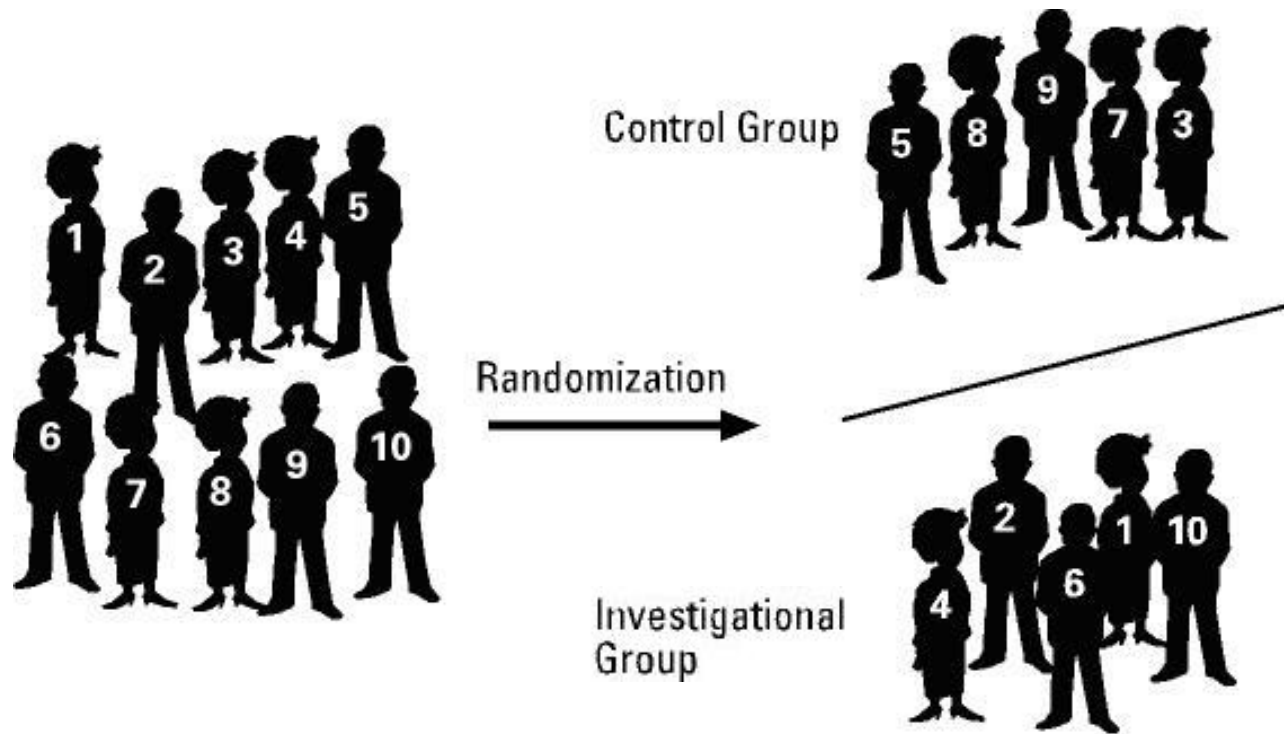
- چرا تخصیص تصادفی؟
  - برای حذف سوگیری
  - اساس تجزیه و تحلیل آماری

# تخصیص تصادفی و مخدوش کنندگی

- **مخدوش کنندگی:** ارتباط غیر علیتی مشاهده شده بین مواجهه و پاسخ به علت وجود یک متغیر سوم (مخدوش کننده) است.
- در کارآزمایی بالینی، مواجهه همان مداخله است.
- تخصیص تصادفی (براساس اصول احتمالات) ارتباط بین مداخله و مخدوش کننده بالقوه را حذف می کند.



# Randomization





# ویژگی های مطلوب روش تخصیص تصادفی

۱- آسان بودن اجرا

۲- اختلاف کمتر در تعداد حجم نمونه گروه ها

۳- غیر قابل پیش بینی بودن تخصیص بعدی

# انواع روش های تخصیص تصادفی

۱- تخصیص تصادفی ساده

Simple randomization

۲- تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

Balanced (permuted) block randomization

۳- تخصیص تصادفی با احتمال نامساوی

Biased coin

# تخصیص تصادفی ساده

- در این روش از مدل های تصادفی سازی ساده ای مثل شیر یا خط، استفاده از جدول اعداد تصادفی و یا استفاده از روش های تصادفی سازی کامپیوتری استفاده کنیم.
- هر مراجعه کننده را مثلاً با انداختن سکه، شیر و خط کردن در گروه مداخله و یا کنترل قرار می دهیم.
- از مزایای این نوع تصادفی سازی آن است که نوع درمان تخصیص یافته در دو گروه کاملاً غیر قابل پیش بینی است و بر طبق تئوری احتمالات می توان تضمین نمود که در یک تعداد زیاد، حجم نمونه مطالعه در گروه مداخله و کنترل مانند هم خواهند بود.
- همچنین اجرای این روش بسیار ساده است.
- از معایب این روش این است که ممکن است حجم نمونه یک گروه بیش از دیگری باشد.

# ویژگی های تخصیص تصادفی ساده

۱- به آسانی قابل اجرا است.

۲- اگر  $n$  کوچک باشد، ممکن است تعداد دو گروه نامتعادل شود.

۳- تخصیص بعدی به سادگی قابل پیش بینی نیست.

# تخصیص تصادفی ساده

- کامپیوتر اعداد تصادفی بین ۰ و ۱ ایجاد می کند.
  - اگر عدد تصادفی کوچکتر از ۰/۵ باشد فرد به گروه T وارد می شود.
  - اگر عدد تصادفی بزرگتر از ۰/۵ باشد فرد به گروه C وارد می شود.
- مثال:

n=12

.28 .23 .61 .65 .52 .17 .34 .40 .75 .04 .31 .75

T T C C C T T T C T T C

# تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

- روش بلوک کردن تصادفی چهارتایی

- اگر دو روش درمانی داشته باشیم، برای بلوک های ۴ تایی شش حالت مختلف وجود خواهد داشت: (۶ کارت به شکل زیر تهیه میکنیم)

1. TTCC

2. TCTC

3. TCCT

4. CCTT

5. CTCT

6. CTTC

- مثال: اگر ۲۰ نمونه بخواهیم ۵ بار از کارت های بالا با جایگزینی میکنیم.

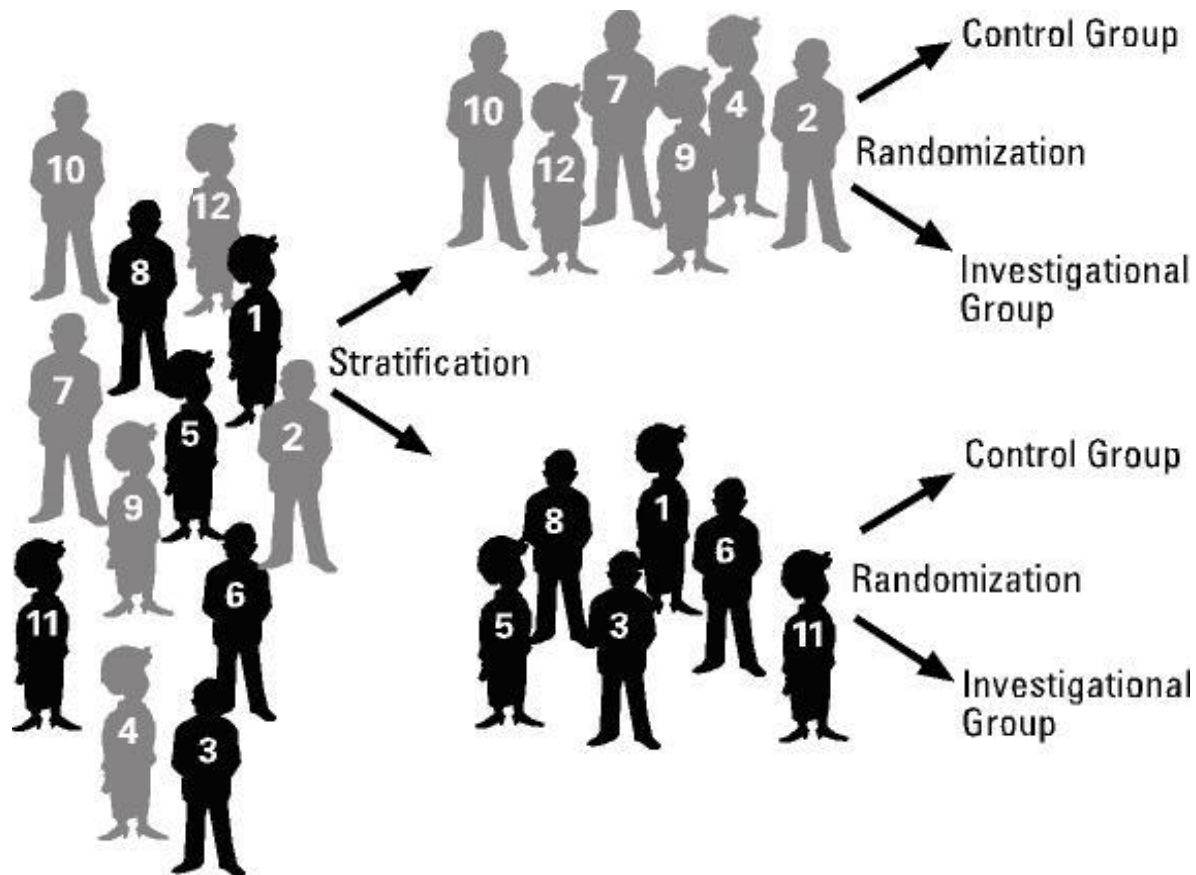
- Example:

TTCC CTCT TCCT.....

# ویژگی های تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

- ۱- به آسانی قابل اجرا است.
  - ۲- تعادل در تعداد گروه ها تضمین می شود.
  - ۳- تخصیص بعدی ممکن است قابل پیش بینی باشد.
- راه حل: استفاده تصادفی از بلوک هایی با اندازه های مختلف

# Stratification





# ماسکه (کور) کردن blinding

- عدم اطلاع افراد از اینکه هر یک نمونه ها در کدام گروه از نظر نوع مداخله (مداخله جدید یا شاهد) قرار دارند. (در مورد روشهای جراحی امکان پذیر نیست)

- سطوح ماسکه (کور) کردن

- بیماران

- پژوهشگران (جمع آوری کننده داده ها)

- تحلیلگر آماری

# دارونما placebo

- دارونما ماده ای خنثی (بدون عارضه و بدون خاصیت درمانی) است که از لحاظ ظاهر از درمان اصلی قابل افتراق نیست و به صورت تصادفی به گروه شاهد شرکت کننده در مطالعه اختصاص می یابد.
- اگر بیماری (پیامد) مورد نظر روش درمانی موثر شناخته شده ای داشته باشد، استفاده از دارونما اخلاقی نیست.

موفق باشید